

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-503080

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)4月7日

(51) Int. Cl. ³	識別記号	片内整理番号	F I
A 6 1 K 9/16	E	7329-4C	
A 2 3 L 1/29		2114-4B	
A 6 1 K 47/26	B	7433-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平4-500395
(86) (22) 出願日	平成3年(1991)11月29日
(85) 翻訳文提出日	平成5年(1993)6月14日
(86) 国際出願番号	PCT/FI 91/00362
(87) 国際公開番号	WO 92/10168
(87) 国際公開日	平成4年(1992)6月25日
(31) 優先権主張番号	626, 495
(32) 優先日	1990年12月12日
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE), CA, FI, JP, NO

(71) 出願人	キシロフィン オイ フィンランド国, エスエフー48210 コト カ ソケリテーターンチエ (番地表示なし)
(72) 発明者	オリンガー, フィリップ エム. アメリカ合衆国, イリノイ州 60172 シ ャウムバーグ, ノース ミーチャム ロード 1400
(72) 発明者	カルフュンネン, アウリ フィンランド国, エスエフー31600 ヨキ オイネン (番地表示なし)
(74) 代理人	弁理士 藤 経夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 直接的に圧縮可能なキシリトールおよび方法

(57) 【要約】

直接的に圧縮可能なキシリトールならびに、重合化還元糖、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた物理的に許容される非う食性バインダーを含有する直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒。該顆粒は直接的に圧縮可能でありさらにキシリトールの味覚プロフィール特性、代謝性、非う食性を示す。

請求の範囲

1. キシリトールならびに、約0.1重量%ないし約5重量%の範囲で、重合化還元糖、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた物理的に許容される非う食性バインダーを含むことを特徴とする、直接的に圧縮可能な、非う食性キシリトール顆粒。
2. キシリトールを約0.5重量%ないし約5重量%、好ましくは約0.5重量%ないし約5重量%の範囲で含有することを特徴とする請求項1に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
3. 重合化還元糖がポリデキストロースである請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
4. 酸ポリデキストロースが部分的に糖質されたもしくは糖質された、および/または部分的に中和されたもしくは中和されたものである請求項1に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
5. 酸ポリデキストロースが約0.5重量%ないし約5重量%の範囲で、好ましくは約3重量%の量で存在する請求項3または4に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
6. アルカリカルボキシメチルセルロースがナトリウムカルボキシメチルセルロースである請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
7. 酸ナトリウムカルボキシメチルセルロースが約0.5重量%ないし約3重量%の範囲で、好ましくは約1.5重量%の量で存在する請求項6に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

セスルフェイム K、ステビオンド、シクラメート、ホオヘスベリジンジヒドロカルボンおよびスクラコースからなる群から得られる請求項1に記載の飲食可能な顆粒。

15. 平均粒子サイズ40ないし180ミクロンに粉砕したキシリトールを、約0.1重量%ないし約10重量%、好ましくは0.5重量%ないし5重量%の範囲の量の、重合化還元糖、アルカリ性カルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた物理的に許容される非う食性バインダーとともに、顆粒化してさらさらした顆粒を製造し、さらに得られた顆粒を篩分けすることを特徴とする請求項1ないし14のいずれかに記載の直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造方法。
16. 酸糖質されたキシリトールが40ないし180ミクロン、好ましくは50ないし90ミクロンの平均粒子サイズをもつ請求項15に記載の方法。
17. マンニトール、ラクチトール、ソルビトール、イソマルト、マルチトールからなる群から得られる物理的に許容されるポリオールまたは糖質はフルクトースのような糖質病向け使用に適する甘味料を含む直接的に圧縮可能な顆粒。

5重量%の量で存在する請求項6に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

18. 水素化デンプン加水分解物が約1重量%ないし約5重量%の範囲で、好ましくは約3重量%の量で存在する請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

8. さらに強化甘味料を含む請求項1ないし8のいずれかに記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

10. 強化甘味料がワベプチド甘味料、サッカリン、アセスルフェイム K、ステビオンド、シクラメート、ホオヘスベリジンジヒドロカルボンおよびスクラコースからなる群から得られる請求項9に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

11. 請求項1ないし10のいずれかに記載の顆粒により甘味化され、および少なくとも10ストロング コブ ユニット (Strong Cobb Unit) の強度、および約8%より少ない脆性値を持つことを特徴とする、飲食される際に速しい冷却効果を示す、比較的安定な、飲食可能な非う食性顆粒。

12. 酸糖質が少なくとも15ストロング コブ ユニットの強度、および約1%より少ない脆性値を示す請求項11に記載の飲食可能な顆粒。

13. 更に強化甘味料を含む請求項11ないし12に記載の飲食可能な顆粒。

14. 酸強化甘味料がワベプチド甘味料、サッカリン、ア

明細書

直接的に圧縮可能なキシリトールおよび方法

本発明は、直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒に関する。顆粒はキシリトールならびに、重合化還元糖、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物、およびそれらの組合せからなる群から得られた物理的に許容される非う食性バインダーを含む。酸バインダーはキシリトールの糖質プロフィールを換えず、ポリデキストロースは好ましい重合化還元糖であり、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウムは好ましいアルカリカルボキシメチルセルロースである。本発明はまた顆粒化に関して使用できる直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造方法に関し、さらに高い硬さを示し、低い脆性値を示す甘味料としてキシリトールを含む、非う食性の飲食される顆粒にすべき冷却効果を示す原料に関する。

食品および製菓に関して最も一般的に使用される甘味料はスクロースである。スクロースはよく知られた甘味料のためおよびまた膨大な量のために使用される。はく蜜の代替甘味料は利用可能であるが、スクロースは一般に糖質プロフィールおよび技術特性に優れては最善の甘味料と考えられている。しかし、スクロースは高血圧症、冠動脈疾患、糖尿病および虫歯を含む

多くの疾病に寄与する因子として影響を与えてきた。これらの健康に關することは健康管理専門家にスクロースの影響および食事に關する類々な役割を分析するよう導いてきた。

多分最も重要な、よく文獻にされるスクロースの影響は歯の腐蝕への寄与である。口は通常の食事によるスクロースのような炭化水素を酸化する多くのバクテリア種を含む。この酸は口中でpHを低下させる最終産物として酸を生じさせ、低化したpHは歯エナメル質の無機質脱離を導き、そして最後に歯の脱離または歯の形成に導く。

飲食される砂糖自体の量ではなく、飲食の頻度性が歯に寄与することがよく知られている。このため、スクロースおよび糖質の食事中の他の酸性的炭化水素の存在が歯の腐蝕の完全原因ではない。菓子や糖果および酢酸化した製菓の糖食のような酸性的炭化水素の飲食（およびそのような飲食の頻度性）は歯腐蝕の形成に直接した關係をもつことが示されてきた。キャンディまたは菓が飲食された後の長期間、酸性的炭化水素が口中に留まり、そしてそれがStreptococcus mutansおよび他の腐蝕性バクテリアにより酸酵され、口中pHを低くし、上記のような歯腐蝕を促進する。

点糖と熱う一つのプロパティは製菓または食品に關してスクロースのような糖質の炭化水素の量を減ずるまたは除去することである。高糖でないまたはS. raffin

および他のバクテリアにより容易に酸酵されない砂糖代替品による酸酵性炭化水素の代替が、歯腐蝕の発生を減少させるために示されてきた。

キシリトールは、ある状況において（例えば、チューイングガム：米国特許US 4, 514, 422号；ヤング（Young）および米国特許US 3, 422, 134号（パテル（Patel）））、実際におよび商業的成功を伴って砂糖代替品として使用されてきた。キシリトールの使用はその味および技術的利点のため魅力的である。キシリトールは砂糖と同様の甘味および砂糖より少ないカロリーをもつ天然産物の近縁糖アルコールである。キシリトールは多くの果物および野菜に少量で見出されるが、通常は代謝中、人体中で生成される。キシリトールは特にその公知の代謝特性、齒科特性および技術特性により魅力的である。

代謝的経路から、キシリトールは多次にインシュリンに依存して代謝され、そのため非インシュリン依存性糖尿病患者による安全な飲食が可能である。さらにキシリトールは胃の胃酸を導き、そして体重減少食で重要な役割をもつであろうことを示唆する食品摂取を助長することを示す。

キシリトールの重要な利点はS. mutans および口中に見られる他のバクテリアにより酸酵しないことであり、ならびにそのため既に記述したような点糖の形成に寄与する酸を生産しないことである。キシリトールは非う食

性物質として十分に確立されている。つまりキシリトールはう食形成に關与しない。またキシリトールが非う食性であるだけでなく、新しいう食の形成を強制的に抑え、そして糖成分の吸収を遅延させることにより存在する腐蝕を遅延させ、あるいは、つまりう食の発生を抑える（caries static）物質である。という見地を支持する重要なデータが存在する。キシリトールの効果に關する臨床データおよびその可能な機構の概要はDr. Albert C. series Prevention With Xylitol: A Review of the Scientific Evidence, 55 Wld. Rev. Nutr. Diet. 183-209 (1968) で公表されている。その機構または機構によりキシリトールがいくつかのう食の発生を抑える特性に關する未だに知られていないが、しかし推察されてきた可能な機構はS. mutans の口中の水準の減少、歯垢の形成の減少、酸酵する糖質の流量の制限、唾液の組成の阻害、酸酵成分の吸収の阻止および歯エナメル質の無機成分の再吸収を含む。

キシリトールはまた、特に唾液プロファイルに關して重要な技術的利点を持つ。齲齦状態で飲食されるとキシリトールは口中で好ましい冷却効果を生産する。キシリトールは糖を溶解するために必要なエネルギーは34.6カロリーで、糖および糖アルコールに対する最も高い公知の値であり、これは多くの状況で好ましい物理的冷却効果を生産する。キシリトールはまた砂糖と同等の甘味であり、典型的な好ましくない酸味を示さない。

ソルビトール、マンニトール、ラクトール等の、他のポリオールはまた多くの場合にスクロースを代替してきた。これらポリオールの全ては、スクロースを超えて、非う食性のような、明確な利点を持つ。しかし、他のポリオールはう食の発生を抑える効果をもつことを示さなかった。

キシリトールが今までに知られた砂糖のみ利用されてきた一つの条件は、錠剤における成分としてである。錠剤の場合、錠剤は、糖性物質に、全体を溶解し、咀嚼し、飲み込むことができる、または飲むために水に溶解できるサイズ、形およびテクスチャーをもたらし、のに使用される。食品の場合、錠剤は、錠剤された甘味料（類）、風味（類）および場合により色素および酸からなる果物またはミント風味の菓子や西菓をとることができる。上述したようなその味およびう食の発生を抑える特性により、キシリトールは食品および製菓の目的の両方に肉く錠剤に於ける酸性的に魅力的な成分である。他のポリオールは錠剤に關しては酸酵性、風味剤およびバインダーとして利用されてきたが、キシリトールはこれに關して今までに酸酵的に使用されてない。

錠剤錠剤における甘味料は、食するのにおよび有栄養成分（類）のいずれかの好ましくない味を覆うのにより好ましい三成分を作る目的を達する。今日、多くの錠剤錠剤が酸酵性としてもまた使用されるスクロース、ラクトースおよび他の酸酵性炭化水素で甘味化されている。甘

味化すべきこれらの適用におけるスクロースおよび他の糖質性脱水化合物のキシリトールによる代替は、吸湿阻絶、吸止め錠剤、ビタミン剤、暗下し錠剤等々の薬の食品性適合物の使用を導くであろうし、ならびに新しい冷却効果および代謝特性のような能の上記で記載されたキシリトールの特性の利点もまた得られる。

食品に関しては、錠剤は一般に服用者により食べられまたは嚥下され、ならびにプレスミント (breath mint) としてしばしば使用される。スクロースはこれらに關して選択された甘味料であり、そしてその上舉的な特性を持つ。キシリトールによるスクロースの代替はキシリトールの溶解の利点、特に即ち食感およびその溶解すべき冷却効果、を錠剤に適用することを可能にさせる。

臨床研究がスクロース (または マルトース、ラクトースおよびガラクトースのような他の糖発酵物質) の量ではなくて食の発酵に關して高濃なことにスクロースの摂取の頻度であることを示しているため、キシリトールの食の発酵を抑える効果は、特に重要である。多くの錠剤および食品の錠剤は一日を通じて頻度を高め、または通常の期間において飲食することを意図されている。このため、幾人かの歯科研究者は、錠剤および食品に關してスクロース、マルトース、ラクトース、ガラクトースから、キシリトールのような能の発酵のない甘味料に置き換えることを提案している。

錠剤は錠剤または錠剤により形成される。簡単な圧縮

技術は数世紀の間知られてきている；1577年、ヒエロニモウス ボッシュ (Hieronymus Bosch) は彼の著書『クローイテンブッフ (Kraettersbuch)』のなかで、製菓のために使用した簡単な圧縮方法に付いて述べている。「丸薬」の種は最初は1668年ジャン・ド・レノウ (Jean de Renou) によるものとされているおり、「丸薬および錠剤」の製造に對するその最初の特許は1848年に英國においてトーマス・ブロッケドン (Thomas Blockeden) に与えられている。嚥下可能な錠剤、直用錠、溶解性の、芯をコーティングした、フィルムコーティングした錠剤、緩衝性のコーティングした錠剤、(ある時間かけて有効成分の放出するための) 時間遅延錠剤 (time release tablet)、多層錠剤等々である。

現在の圧縮錠剤技術タイプ (および最終生産物の最終形態) に關わりなく、各サイクルの3つの段階でピストン押の装置を利用する：(1) 充填-錠剤の成分を錠剤チャンバーに加える；(2) 圧縮-錠剤を形成する；(3) 吐出-錠剤を取り除く。前記サイクルはさらに繰り返される。代換的な錠剤プレスは (マネスティー マシン リミテッド (Mancaster Machine Ltd.)、英國、リバプール) により製造されたマネスティー ノヴァプレス (MANESTERY Novapress) であり、その他多くが利用できる。

錠剤を製造するために好ましくは全ての原材料-または少なくとも代換的には錠剤の大半を構成する固体もしくは粉状剤-は、あらかじめふるふる、および篩きされる組合

方 (または圧縮性) の粉をを含む明確な物理特性を持たなければならない。多くの物質はこれらの特質の幾つかをもち、または特質をもたないため、錠剤はこれらの特性を成分に加えるため開発しなければならない。これに對して、さらさらにする手段では包蔵される粒子がパラバラの粒子として圧縮チャンバーに入らなければならないことを要求し；圧縮可能な手段は圧縮後錠剤を形成し、錠剤のまたは実質粉体の形を残さないことを意味する。

錠剤の質における二つの重要な特徴は流動性 (または流動) および脆性である。貯蔵、輸送および使用前の製造条件下の欠け、別開または破損に對する錠剤の抵抗性はその質に依存する。流動性は破裂の瞬間に一つの錠剤に加えられる瞬間破壊力の測定により測定される「ニュートンまたはストロング コブ ユニット (Strong Cobb Unit) : $1 \text{ N} = 1 \text{ S. C. U.}$ で表される)。代換的な硬質試験機はキー インターナショナル インコーポレーテッド (Key International Inc.) 製造のモデル H-T-300 機である。評価される硬質は好ましくは口当たりおよび手頃とされる最終用途および錠剤の包装状態に依するが、多くの場合、錠剤硬さは両品用途には約10 S. C. U. より大きくなければならない。

脆性はまた標準試験法が当業者に公知である。脆性はある錠剤数 (通常20以上) を計り、ラジアルルーバー (radial louver) により反覆回轉している間にそれらが持ち上げられそして次にドラムの底を介して

落とされる、回転するブレインガラスドラムにそれらを入れることによる漸進的条件の下で測定される。反復回轉後、錠剤を数回 (raging) をして「すり落ちた」粉体または破れた破片を計数する。約90%ないし95%の破片の脆性はおおよその薬および食品錠剤製造について許容であると考えられる。95%に近づく脆性は好ましい。

不十分な硬さの錠剤はカッピング (capping) および/または割断 (laminating) を示しそして通常の取扱および包装条件において容易にパラバラに割れまたは分解する。不十分な硬さの錠剤は口の中でなめて、ある時間におたって有効成分または風味を放出させることを意図する錠剤またはミントに使用できず、硬でない粉末、塊状のまたは若い口取りを持つ。

キシリトールは従来の圧縮可能とは見なされず、即ち結晶性キシリトールは十分な硬さおよび強い脆性の錠剤に圧縮できない。このため、キシリトールを錠剤に利用するため、これらの特性を加えるため様々なアプローチが、完全に成功することなしに行われてきた。

キシリトールを比較的低い初期の硬さ (例えば約8 S. C. U.) の錠剤に圧縮しおよび外周の「仕上げ」するために一つの方法が行われてきた。仕上げ段階はキシリトールの独特の結晶特性およびその低い融点に有利である。通常的には、(低い初期硬度を持つ) 圧縮錠剤は、キシリトールの固相から液相への相變を要する94度

より高い温度で熱空気に乾燥の面をさらすことにより加熱される。冷却後、乾燥品は速やかに包みこめて「ガラス状」硬化層が形成される。この仕上げ段階はしかし、製造段階に極度の重要な段階を加える（そのためコストは増大し、効力は減少する）、すべての乾燥条件に使用できず、そして均一な硬さの乾燥品が得られない。

キシリトールはまたそこで圧縮される混合物を形成するために他のポリオールと混合される。実例特許第1, 526, 020号は、キシリトールが最終生成物中の10ないし80重量%で存在するように、キシリトールを他のポリオール（例えばソルビトール、マンニトール、マルチトール）とドライブレンドする、圧縮乾燥の製造方法を説明している。しかし、キシリトール/他のポリオールブレンドの使用は欠点を生み出す。多くの場合、結晶性キシリトールの使用はかなりきめの粗い乾燥品を生成する。特許された（200ミクロンより粗い平均粒子サイズ）キシリトールの使用は、ブレンドの特性が極めて低い（ゼロに近い）、（例えば、ソルビトールとの）ドライブレンドされた生成物を要する。押し込みフィーダー（force feeder）を備えた乾燥成形機が必要とされる。これは望ましい特徴ではないため、他のポリオールに換する特殊なキシリトールの使用は可能な代替案ではない。キシリトールの乾燥化した形態は大抵好ましくないであろう。

1990年9月10日に与えられたフィンランド特許

第51004号は、約95重量%ないし約98重量%の乾燥のキシリトールおよびバインダーとして用いないし5重量%の他の物質的に許容されるポリオールからなる顆粒の使用を開示している。顆粒は乾燥の形態に圧縮できるが、しかし、可当たり、初期の硬さおよび脆性が結晶性キシリトールから作られた乾燥品を上回り改良されているが、無味の化学的使用には許容ではなく、さらに顆粒は空気中の水分による作用を強く制御された条件下で製造されなければならない。

さらなる研究はキシリトール顆粒で行われてきた。顆粒化は流動性、導電性、圧縮および減圧を含む様々な方法により今日行われる。顆粒化は顆粒の形成を補助する、即ち粒子を顆粒化した、さらさらの形態にする、「バインダー」の使用が要求とされる。しばしば使用されるバインダーはデンプン、ゼラチン、スクロース、デキストロース、およびラクトース等の砂糖、天然および合成ゴム、糖結晶性セルロース等々である。

これらのバインダーは、製剤および食品形態の成分を魅力的にするキシリトールの、酸、う食の発生を抑える、代謝的なおよびその他の特性を、例えばは除去できるため、これらは特にキシリトールとの使用に特に許容である必要はない。アラビヤゴムを含むいくつかのバインダーは、キシリトールのバインダーとして使用された場合、キシリトールの溶液のかなりの厚くない流動（negative heat）により、加熱されるキシリトールの冷却効果を減

小さくせらるであろう。他のバインダーは望ましくないおよび許容できない可当たりを加える可能性がある。ゼラチンは、これをバインダーとして使用する場合、キシリトールの冷却効果を減弱することに加えて、典型的（athetic）理由に好ましくないであろう。デンプンおよび他のう食性糖質炭水化物は、バインダーとして利用される場合、その口内健康に悪い影響を与えるため好ましくない。

属いたことにはおよび予期せぬことには、ポリデキストロース、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水酸化デンプン加水分解物等の重合化還元糖のような化合物がバインダーとして使用される場合、高い硬さおよび低い脆性をもち、乾燥品に関して言及したキシリトールの味、う食の発生を抑える、および他の特性の全ての乾燥品を未だ許容する直接的に阻害可能なキシリトール顆粒を生成することが今や発見された。

これらのバインダーの使用は、第一にキシリトールで甘味化された製剤および食品乾燥、硬さな硬さ、ある場合にはゼロに接近した低い脆性値、濡れた時分ブローフィールを示し、ならびに味う食性、および湿気の際にう食の発生を抑える乾燥品を得るために大規模な、商業的な乾燥製造工程を可能にする。

本発明は、キシリトールおよび約0.1重量%ないし5重量%の範囲のバインダーからなり、該バインダーが物理的に許容な、非う食性であり、重合化還元糖、アル

カリカルボキシメチルセルロースおよび水酸化デンプン加水分解物からなる群から選択された、直接的に阻害可能な、非う食性キシリトール顆粒を要している。特に好ましいものであるバインダーは、部分的に糖質化されたもしくは糖質化されたおよびまたは部分的に中和されたもしくは中和された形態のポリデキストロース、およびナトリウムカルボキシメチルセルロースである。ポリデキストロースバインダーの使用は約0.5重量%ないし約5重量%の範囲が好ましく、さらに約3重量%の量で存在するのが特に好ましい。ナトリウムカルボキシメチルセルロースの使用は約0.5重量%ないし約5重量%の範囲が好ましく、さらに約1.5重量%の量で存在するのが特に好ましい。水酸化デンプン加水分解物の使用は約1重量%ないし約5重量%の範囲が好ましく、さらに、水酸化デンプン加水分解物が約3重量%の量で存在するのが特に好ましい。

本発明はまた、さらに強化甘味料を含む直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒を要している。強化甘味料はジベチル酸、サッカリン、アセスルフェイム、D、ステビオシド、シクレアマト、ネオヘスペリジンジヒドロカルボンおよびスクラロースからなる群から得られることが好ましい。

本発明はさらに、キシリトール約95重量%ないし約99.9重量%、ならびに約0.1重量%ないし約5重量%の範囲において重合化還元糖、アルカリカルボシ

ノチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた物理的に許容される、非う食性バインダーを含む顆粒により甘味化された錠剤であって、該錠剤は少なくとも10ストロング コブ ユニット (Strong Cobb Unit) の強度、および約3%より少ない水分を示す、飲食される際に著しい冷感効果を示す、比較的安定な、非う食性の飲食可能な錠剤を要する。少なくとも10ないし80ストロングコブユニットの強さおよび約1%より少ない水分を示す錠剤が特に好ましい。より好ましいバインダーは部分的に糖質されたもしくは糖質されたおよび/または部分的に中和されたもしくは中和された形態のポリデキストロース、およびナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む。錠剤がキシリトール約9%重量%およびポリデキストロース約8重量%からなる顆粒で甘味化された、飲食可能な錠剤が特に好ましい。顆粒がキシリトール約9%、5重量%ないし約9%重量%およびナトリウムカルボキシメチルセルロース約0.5%ないし約3%重量%からなる粒子で甘味化された飲食可能な錠剤が好ましく、さらにキシリトール約8%、5重量%およびナトリウムカルボキシメチルセルロース約1%重量%からなる顆粒のものが特に好ましい。

錠剤がキシリトール約9%重量%ないし約9%重量%および水素化デンプン加水分解物約1%重量%ないし約5%重量%からなる顆粒で甘味化された、飲食可能な錠剤が

好ましく、さらに、キシリトール約9%重量%および水素化デンプン加水分解物約8%重量%からなる顆粒で甘味化された、飲食可能な錠剤が特に好ましい。

本発明はまたさらに強化剤を含む飲食可能な錠剤も要している。特に好ましい強化剤は、ジペプチド甘味料、サッカリン、アセスルフェイム K、ステビオシド、シクラメート、ネオヘスペリジンヒドロカルボンおよびスクラロースからなる群から得られる。

本発明はさらにまた平均粒子サイズの40ないし約180ミクロン(約40ないし180ミクロンの平均粒子サイズが好ましい。)の粉砕したキシリトールを、約1%重量%ないし約10%重量%、好ましくは0.5%重量%ないし5%重量%の糖質の量の重合化還元糖、アルカリ性カルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた物理的に許容される非う食性バインダーとともに、顆粒化し、さらに得られた顆粒を粉砕することからなる、遊離的に圧縮可能な非う食性キシリトール錠剤の製造方法にも関する。

一つの方法では、バインダー水溶液を粉砕したキシリトールに加え、えられた顆粒を乾燥し、粉砕する。粉砕されたキシリトールは平均粒子サイズ約50ないし90ミクロンが特に好ましい。部分的に糖質されたもしくは中和されたおよび/または部分的に中和されたもしくは中和された形態のポリデキストロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン

加水分解物が特に好ましいバインダーである。

本発明はマンニトール、ラクチトール、ソルビトール、イソマルトおよびマルチトールのような物理的に許容されるポリオールまたは結晶性フルクトースのような糖質原料向け使用に適する甘味料および/またはそれらの混合物からなり、およびポリデキストロースバインダーが約1%重量%ないし約8%重量%の範囲で存在する遊離的に圧縮可能な顆粒をも要する。

本発明の顆粒は、例えばマネスティー ベータプレス (Manesty Betapress)あるいは他の当業者に知られた錠剤化プレスのような典型的な錠剤成形装置、で使用する場合優れた流動性および圧縮性を示す。顆粒を形成するために使用されるキシリトールは平均粒子サイズが約40ないし約180ミクロンに粉砕されたキシリトールである。結晶性キシリトールは、好ましい粒子サイズに到達するまで粉砕し、粉砕したまたは他の方法で微細化である。

本発明によって考えられるバインダーは物理的に許容される、非う食性バインダーである。要したことは甘および予甜できることには、これに代してはポリデキストロース重合化還元糖である一は優れたバインダーとして機能し：ポリデキストロースは以前は単独で医薬品、ベグドミックス、凍結デザート、プディング、チョコレート、ハードキャンディおよびソフトキャンディ用の増量剤として利用されており、バインダーとして錠剤も

しくは巨細キャンディの場合に使用されてない。ポリデキストロースはファイザーケミカルディヴィジョン (Pfizer Chemical Division) 製 (ニューヨーク州、ニューヨーク) を利用できる。ポリデキストロースは水溶性の、デキストロースのラングム結合化結合物ポリマーで微量の結合化ソルビトールおよびクエン酸を含むしている。ポリデキストロースは次の4つの形態で利用できる：(1) ポリデキストロース "A" 型；(2) ポリデキストロース "N" 型 (液体中に懸濁の遊離糖を含む)；(3) ポリデキストロース "K" 型 (ポリデキストロースの酸度を減少させるために炭酸ナトリウムで処理した部分的に中和されたもの)；(4) "新" ポリデキストロース ポリデキストロース "A" 型の精製したもの。還元糖の極度の物理的に許容される、非う食性のポリマーもまたこれに関連してバインダーとして機能できる。

他のバインダーはナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなアルカリカルボキシメチルセルロースである。ナトリウムカルボキシメチルセルロースは化粧品、食品、製薬および工業的用途の広い範囲で利用できるが、以前はバインダーとしてキシリトールと錠剤に関して使用されることはなかった。ナトリウムカルボキシメチルセルロースはアクアロカンパニー (Aqualon Company) (デラウェア州、ウィルミントン) 社製ものを利用できる。ナトリウムカルボキシメチルセルロースは新調

された条件下でアルカリセルロースとナトリウムモノクロアセテートとの反応により製造されたセルロースエーテルである。ナトリウムカルボキシメチルセルロースは食品、製薬に利用でき、医薬の硬化の程度(0.88ないし1.4)および水との膨張率の特性により調整等提供される。

他のバインダーは水素化デンプン加水分解物である。水素化デンプン加水分解物は高マルトースシロップの数種の加水素化された生成物であり、広く多量のスクロースから生成入手できる。

キシリトールおよびバインダーの顆粒化は利用可能な顆粒化の機械的手段のいずれかによって行うことができる。ベンチ型(bench type)の適用では、粉碎したキシリトールをポリデキストロースシロップを混合させ、ブレンダーで混合し、篩分けし、乾燥する。乾燥した顆粒は均一なサイズと形の粒子を製造するためさらに篩分けされる。

適当なグラニューレーターおよび顆粒化装置は、流動床乾燥機と組み合わせたロディッシュ水平型ブレンダー(ゲブレンダー ロディッシュ ゲーユムペーハー(Gebuder Lodige GmbH))、グラット垂直型流動床グラニューレーター(西独、ピンツェン、グラット ゲーユムペーハー(Glatti GmbH))、アエロマティック垂直型流動床グラニューレーター(スイス、ブーベンドルフ、アエロマティックアーダー(Aeromatic AG))およびシューギ グラニ

ュレーター(オランダ、レリシュタット シューギ ベーファク(Schugi BV))。通常消費者に知られているような他の顆粒化装置は種々の発明の範囲に利用できる。

製造されそして乾燥された顆粒は通常、若い粒子を取り除くために以下の顆粒化段階で篩分けされる。この目的のための適当な篩サイズは10メッシュ(2.2mm)篩である。若い粒子は再製作し、粉碎または他の用途のために篩分するか何れかを行うことができる。

顆粒化は甘味化、風味または増量剤としておよび/または食品および製薬に関する賦形剤として直接または(強化甘味料のような)他の甘味料、他のポリオールおよび/または他の結合剤との組合せで利用できる。

実施例1: 直接的に圧縮可能な顆粒の高粘性原料の製造

80ミクロンに粉碎されたキシリトール500gをホーバート(HOBBART) N-50ブレンダーで粉碎し、最も速い速度で30秒間混合する。ポリデキストロースK(ファイザー(Pfizer)製)の50%溶液を混合中にゆっくり加え、混合溶液を中途に増加しさらに30秒間攪拌する。得られた顆粒を120メッシュ(125ミクロン)篩を通して篩分けし、ブラックス(BUCKS)乾燥ドラムで80rpmで約15-60分間乾燥し、次に乾燥室内に40度で一晩おく。乾燥した顆粒を再び120メッシュ(125ミクロン)篩を通して篩分けする。適度に湿にならない、粘り付かないまたは湿気ない良好な乾燥剤をもつ顆粒が生成される。

この顆粒と、1,3,5-トリメチルベンゼン(樹脂)とをツイーン シュール(TWINS SURE)ドライブレンダー(パターソン・ケリー カンパニー(Patterson-Kelly Co.))中で8分間混合することにより、顆粒を錠剤にする。錠剤をコルジユ(KORDY)錠剤成形機を使用して9.4, 2.0および3.2, 0.4kNの力で錠剤をつくる。得られた錠剤は9.4, 2.0および3.2, 0.4kNのそれぞれの圧縮力において約1.5, 1.7および1.4ストロングコプ ユニットの強さを示す。それぞれの錠剤は良好な仕上がりおよび、好ましい甘味および風味を示すことが観察される。

実施例2: 直接的に圧縮するキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ50ミクロンに粉碎したキシリトール6000グラムをPK350型のロディッシュ水平型ブレンダー(Lodige horizontale blender)に充填しそして80rpmで混合する。35%ポリデキストロースK(ドライベース)および水からなるポリデキストロースシロップ528.0gをそのロディッシュ水平型ブレンダー中に5分間にわたり(105.7g/分)、攪拌する。得られた湿った顆粒を更に5分間混合し、次にロディッシュアップアーでさらに攪拌混合する。得られた混合物を75にグラット垂直型流動床乾燥装置(Glatti vertical bed fluidized drying system)に入れそして50度の生成物温度になるまで乾燥して約9.5%未満の水分レベルの顆粒を生成させる。顆粒を次に16メッシュ篩で篩分けして、

適切なサイズを選んだものは他の加工用に分選する。得られた顆粒は良好な流動性を示す。

顆粒(1000g)をステアリン酸マグネシウム(20g)と3分間混合し、そして2.5rの圧縮力で1/4インチ厚の圧縮物にして500mg錠剤に圧縮する(1/4インチ厚のもの、マネスチーベータプレスを使用(Manesche Beta Press))。得られた錠剤は初期硬さ15.5ストロング コプ ユニットおよび24時間後の硬さ24.4ストロング コプ ユニットを示す。錠剤の脆性は2%未満である。おのの錠剤は良好な仕上がりを持ち、キャッピング(capping)および層裂がなくそして好ましい甘味および風味を持つことが観察される。

実施例3: 直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ50ミクロンに粉碎されたキシリトール6000gをOPCQ5/6グラット垂直型流動床グラニューレーター(Glatti vertical fluidized bed granulator)に充填する。10%ポリデキストロースK(ドライベース)および水からなるポリデキストロースシロップ1850gを、圧力2.5barで、流動床の中核に位置する2mmのノズルを利用して、20分間かけてキシリトール上に噴霧する(32.8g/分)。上記グラニューレータを、ポリデキストロースシロップを30秒間噴霧し、4秒間無噴霧を繰り返して終わらせる。W5G40で操作する。顆粒は生成物温度を50度にして

乾燥させて水分約0.2重量%の顆粒を形成させる。顆粒を次に15マッシュの篩で篩分けして、与したサイズを越えたものは他の加工用に分離する。得られた顆粒は良好な流動性を示す。

顆粒度り、47g/㎡でありそして平均粒子サイズ約350ミクロンである。顆粒はさらに、生成物の10%未満が149ミクロン未満であることを特徴とする。顆粒は約3重量%のポリデキストロースを含む。

試験(5.52g)を、ステアリン酸マグネシウム(3.5, 8g)と3分間混合しさらに、実施例2に記載したように550mgの錠剤に圧縮する。

得られた錠剤は約18ストロング コブ ユニットの硬さを示す。錠剤は0.2%の溶解性を示す。おのおの錠剤は良好な仕上がりを示し、キャッピングおよび破層がなくそして好ましい甘味および滋味感を持つことが観察される。

実施例4：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ90ミクロンに粉砕されたキシリトール0000gを実施例3に記載した方法と同様にポリデキストロース Kで顆粒化する。得られた顆粒は良好な流動性を示す。濃度0.58g/㎡でありそして平均粒子サイズ約350ミクロンである。顆粒はさらに、最終生成物の5%未満が177ミクロン篩を通過する。ポリデキストロース約3重量%および水約0.6重量%を含む。

30atmの圧力で噴霧する。ポリデキストロース約5重量%を含む得られた顆粒はさらにさらして直線的圧縮に導く。

錠剤を実施例3に記載した方法で製造する。錠剤の硬さは28ストロング コブ ユニットである。錠剤の溶解性は0.8%である。おのおの錠剤は良好な仕上がりを示し、好ましい甘味および滋味感を持つことが観察される。しかし僅かな「デキストリン」風味が認められる。

実施例7：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ50ミクロンに粉砕されたキシリトール0000gを実施例3に記載した方法と同様に水に溶解した7%固形ナトリウムカルボキシメチルセルロース(アクマロン(Aqualon) 7L2P) 865.7gを利用してナトリウムカルボキシメチルセルロースで顆粒化する。得られた顆粒は良好な流動特性を示す。濃度0.41g/㎡でありそして平均粒子サイズ約300ミクロンである。その15%未満が149ミクロン篩を通過する。この顆粒はナトリウムカルボキシメチルセルロース約1%および水約0.1%を含む。

錠剤を実施例3に記載した方法で製造する。得られた錠剤は約24ストロング コブ ユニットの硬さおよび0.1%の溶解性を示す。幾つかの錠剤ではキャッピングが観察された。錠剤は好ましい甘味および滋味感ならびに良好な仕上がりを持つことが観察される。

実施例8：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

錠剤を実施例3に記載した方法で製造する。得られた錠剤は約18ストロング コブ ユニットを示す。錠剤の溶解性は0.3%を示す。おのおの錠剤は良好な仕上がりを示し、キャッピングおよび破層がなくそして好ましい甘味および滋味感を持つことが観察される。

実施例5：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ50ミクロンに粉砕されたキシリトール0000gを実施例3に記載した方法と同様に5.12%の固形ポリデキストロース水溶液1163gを利用してポリデキストロース Kで顆粒化する。得られた顆粒は良好な流動性を示す。濃度0.44g/㎡でありそして平均粒子サイズ約300ミクロンである。篩分けられた生成物の10%未満が149ミクロン篩を通過する。この顆粒はポリデキストロース約1重量%を含む。錠剤を実施例3に記載した方法で製造する。

得られた錠剤は約21ストロング コブ ユニットを示す。錠剤の溶解性は約3%を示す。おのおの錠剤は良好な仕上がりを示し、そして好ましい甘味および滋味感を持つことが観察される。

実施例6：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ50ミクロンに粉砕されたキシリトール7900gを実施例3に記載した方法と同様に15%の固形ポリデキストロース水溶液2455gを利用してポリデキストロース Kで顆粒化する。ノズルの開口部を1.2mmに減少しそしてポリデキストロース溶液を

平均粒子サイズ50ミクロンに粉砕されたキシリトール0000gを実施例7に記載した方法と同様に、7%固形ナトリウムカルボキシメチルセルロース水溶液2851.4gを利用してナトリウムカルボキシメチルセルロースで顆粒化する。得られた顆粒は良好な流動特性を示す。濃度0.36g/㎡でありそして平均粒子サイズ約350ミクロンである。その15%未満が149ミクロン篩を通過する。この顆粒はナトリウムカルボキシメチルセルロース約3%および水約0.3%を含む。

錠剤を実施例3に記載した方法で製造する。得られた錠剤は約40ストロング コブ ユニットの硬さおよび0.9%の溶解性を有する。錠剤はさらに好ましい甘味および滋味感を示し、良好な仕上がりをする。しかし、錠剤は僅かに黄色/白色に着色することが認められる。

実施例9：直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造

平均粒子サイズ30ミクロンに粉砕されたキシリトール0000gを実施例3に記載した方法と同様に、7%固形ナトリウムカルボキシメチルセルロース水溶液1895.7gを利用してナトリウムカルボキシメチルセルロースで顆粒化する。得られた顆粒は良好な流動特性を示す。濃度0.44g/㎡でありそして平均粒子サイズ約450ミクロンである。その5%未満が177ミクロン篩を通過する。この顆粒はナトリウムカルボキシメチルセルロース約1.5%および水約0.3%を含む。

平成 7. 5. 19 発行

特許庁公告 第 500395 号

平成 6 年 12 月 25 日



特許法第 17 条第 1 項又は第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

平成 4 年特許第 500395 号 (特表平 6-503080 号、平成 6 年 4 月 7 日発行公表特許公報) については特許法第 17 条第 1 項又は第 17 条の 2 の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. ⁴	識別 記号	序内整理番号
A61K 9/16		B-9455-4C
A23L 1/20		B359-4B
A61K 47/26		B-7433-4C

特許庁公告 第 500395 号

1. 事件の要旨
平成 4 年特許第 500395 号
PCT/P191/00002
2. 発明の名称
直線的に圧縮可能なキシロールおよび方法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
名称 キシロフィン オイ
4. 代理人
住所 東京都千代田区神田錦町 1 の 6
事務の水スグエマ 3 階
氏名 (明細) 専 延次 (ほか 1 名)
5. 補正命令の交付
自発
6. 補正の対象
(1) 請求の範囲
(2) 明細書
7. 補正の内容
(1) 請求の範囲の内容を記載のとおり補正する。
(2) 明細書第 1 頁第 7 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
(3) 明細書第 1 頁第 8 行目に記載の「キシロール」を「キシロール」と補正する。

平成 7. 5. 19

- (4) 明細書第 9 頁第 8 行目に記載の「カップング」を「カップピング」と補正する。
- (5) 明細書第 10 頁下から第 9 行目に記載の「動特性」を「流動性」と補正する。
- (6) 明細書第 11 頁第 3 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
- (7) 明細書第 11 頁第 7 行目に記載の「化学的効果には好ましくはなく」を「商品用途に好まれない」と補正する。
- (8) 明細書第 12 頁下から第 1 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
- (9) 明細書第 14 頁第 2 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
- (10) 明細書第 15 頁第 1 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
- (11) 明細書第 16 頁第 3 行目に記載の「物理的」を削除する。
- (12) 明細書第 16 頁第 8 行目ないし第 7 行目に記載の「からなり、・・・で存在する」を「、およびポリデキストロースバインダーを、約 0.1 重量%ないし約 5 重量%の範囲にあるように含む、」と補正する。
- (13) 明細書第 16 頁下から第 8 行目に記載の「物理的」を「生理学的」と補正する。
- (14) 明細書第 19 頁第 2 行目に記載の「(Sclerol, B)」の後に「を含む。」を挿入する。
- (15) 明細書第 19 頁第 9 行目ないし第 10 行目に記載の「胃消化、・・・能に關する」を「食品および医薬に關する胃消化、腸消化または増進剤としておよび/または」と補正する。
- (16) 明細書第 19 頁第 12 行目に記載の「結合剤」を「バインダー」と補正する。

- (17) 明細書第 20 頁第 14 行目に記載の「加水分解物」の後に「の後に 1 の 50% 水溶液」を挿入する。

以上

(別紙)

請求の範囲

1. キシリトールならびに、約0.1重量%ないし約5重量%の範囲で、重合化還元糖、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた生理学的に許容される非ラ食性バインダーを含むことを特徴とする、医薬的に圧縮可能な、非ラ食性キシリトール顆粒。
2. キシリトールを0.9. 5重量%ないし9.5重量%、好ましくは0.9. 5重量%ないし9.5重量%の範囲で含有することを特徴とする請求項1に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
3. 該重合化還元糖がポリデキストロースである請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
4. 該ポリデキストロースが部分的に精製されたもしくは精製された、および/または部分的に中和されたもしくは中和された造粒である請求項1に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
5. 該ポリデキストロースが約0.5重量%ないし約5重量%の範囲で、好ましくは約3重量%の量で存在する請求項3または4に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
6. アルカリカルボキシメチルセルロースがナトリウムカルボキシメチルセルロースである請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
7. 該ナトリウムカルボキシメチルセルロースが約0.5重量%ないし約3.5重量%の範囲で、好ましくは約1.5重量%ないし約3.5重量%の量で存在する請求項5または6に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

セスルフェイム R、ステビオシド、シクラメート、ネオヘスベリジンジヒドロカルコンおよびスクラコースからなる群から得られる請求項13に記載の飲食可能な錠剤。

15. 平均粒子サイズ40ないし100ミクロンに粉碎したキシリトールを、約0.1重量%ないし約10重量%、好ましくは0.5重量%ないし5重量%の範囲の量の、重合化還元糖、アルカリカルボキシメチルセルロースおよび水素化デンプン加水分解物からなる群から得られた生理学的に許容される非ラ食性バインダーとともに、顆粒化してさらさらした顆粒を製造し、さらに得られた顆粒を粉分けすることを特徴とする請求項1ないし14のいずれかに記載の直接的に圧縮可能なキシリトール顆粒の製造方法。
16. 該粉分けされたキシリトールが40ないし100ミクロン、好ましくは50ないし90ミクロンの平均粒子サイズをもつ請求項15に記載の方法。
17. マンニトール、ラクチトール、ソルビトール、イソマルト、マルチトールからなる群から得られる生理学的に許容されるポリオールまたは糖醇性フルクトースのような糖原糖向け使用に適する甘味料、およびそれらの組合せ、ならびにポリデキストロース、約0.1重量%ないし約3.5重量%を含むを含有する直接的に圧縮可能な顆粒。

5重量%の量で存在する請求項5に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。

8. 該水素化デンプン加水分解物が約1重量%ないし約5重量%の範囲で、好ましくは約3重量%の量で存在する請求項1または2に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
9. さらに強化甘味料を含む請求項1ないし8のいずれかに記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
10. 該強化甘味料がジペプチド甘味料、サッカリン、アセスルフェイム R、ステビオシド、シクラメート、ネオヘスベリジンジヒドロカルコンおよびスクラコースからなる群から得られる請求項9に記載の直接的に圧縮可能な顆粒。
11. 請求項1ないし10のいずれかに記載の顆粒により圧縮化され、および少なくとも10ストロング コブ ユニット (Strong Cobb Unit) の強度、および約2%より少ない脆性を示すことを特徴とする、飲食される際に著しい冷却効果を示す、比較的安定な、飲食可能な非ラ食性錠剤。
12. 該錠剤が少なくとも10ストロング コブ ユニットの強度、および約1%より少ない脆性を示す請求項11に記載の飲食可能な錠剤。
13. 更に強化甘味料を含む請求項11ないし12に記載の飲食可能な錠剤。
14. 該強化甘味料がジペプチド甘味料、サッカリン、ア